

## **Référentiel APHP sur la prise en charge des sarcomes:**

### **Tumeurs malignes des gaines nerveuses**

**O Zehou, C Tournigand**

#### **-Epidémiologie**

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN) représentent 2% des sarcomes des tissus mous (STM) [1]. Elles surviennent dans la moitié des cas chez des patients présentant une Neurofibromatose de type 1 (NF1) [2, 3, 4]. L'incidence des TMGN est de 2 à 5% chez les patients NF1 et de 0,001% dans la population générale [2]. Une méta analyse portant sur la survie des patients présentant une TMGN en fonction de leur statut NF1 retrouve une sur mortalité chez les patients NF1 avec une tendance à la convergence des 2 courbes sur les 10 dernières années [4].

Chez ces patients NF1, elles résultent de la transformation d'un neurofibrome plexiforme ou profond ; le risque de développer une TMGN au cours de la vie est estimé autour de 10%, avec un phénotype à risque défini par la présence de neurofibromes internes [5]. Certains génotypes sont également plus à risque comme les microdélétions de *NF1* [6]. Les signes d'appel sont alors l'augmentation de taille ou l'apparition d'un déficit neurologique ou d'une douleur [7].

#### **-Bilan initial dont imagerie**

Devant une suspicion de TMGN, le bilan initial comporte une IRM (avec coupes axiales en T1 et T2 ou STIR prenant largement au-dessus et en dessous de la lésion et tout le compartiment atteint; des coupes avec injection de gadolinium en axial et en coronal ou sagittal) et un PET-TDM pour évaluer de niveau de fixation de la lésion [8, 9].

En cas de TMGN sporadique, une évaluation clinique à la recherche des critères diagnostiques de NF1 est nécessaire (examen dermatologique +/- ophtalmologique) [10], pour éliminer une NF1 méconnue, dans le cadre du centre de référence des Neurofibromatoses coordonné par le Pr Wolkenstein, CHU Mondor.

#### **- Biopsie, recherche de transcrit, biologie moléculaire**

En cas de suspicion de TMGN, une biopsie percutanée à l'aiguille sous contrôle radiologique avec prélèvements multiples via un trocart protégé par un mandrin et avec tatouage du trajet de biopsie doit être privilégiée [11]. Elle doit être réalisée après concertation multidisciplinaire entre le radiologue, le chirurgien et l'anatomopathologiste [12] pour préciser les points d'entrée cutanée et leur marquage afin d'enlever le trajet de l'aiguille de prélèvement lors de l'intervention chirurgicale.

Elle est généralement suffisante pour confirmer le diagnostic de TMGN et préciser le grade histologique afin d'orienter la stratégie de prise en charge. La biopsie chirurgicale est associée à plus de complications notamment à un risque de dissémination tumorale.

L'analyse histologique de la biopsie est nécessaire pour la confirmation du diagnostic. La biopsie doit être incluse en totalité après fixation en formol et s'il y a plusieurs fragments, chaque fragment doit être inclus dans des blocs séparés afin d'optimiser le matériel. Pour les pièces de résection, un fragment tumoral doit être cryopréservé en banque de tissu labellisée. Dans le contexte d'une neurofibromatose 1 connue, le diagnostic repose sur l'analyse morphologique, associée à une étude phénotypique qui comporte au minimum un marquage de la protéine S100 et une évaluation de l'index de prolifération par marquage de Ki-67/MIB1 [9]. D'autres marqueurs peuvent être utilisés si l'on suspecte un sarcome autre qu'une TMGN.

Le diagnostic de TMGN devrait être associé à un grade selon la classification FNCLCC [13] et doit être confirmé par deux anatomopathologistes spécialisés comportant la relecture

systématique par un anatomopathologiste référent et inclusion du cas dans la base RRePS, réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères (Sarcomes, GIST, Desmoïdes), labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa).

Aucune anomalie moléculaire spécifique n'est actuellement décrite. Les techniques de biologie moléculaire ne sont donc pas utilisées en routine dans les TMGN, sauf si l'on suspecte un autre type de sarcome.

#### **-Bilan d'extension**

Une fois le diagnostic confirmé, on complètera le bilan d'imagerie réalisé (IRM de la région et PET TDM) par un scanner thoracique coupes fines.

#### **Traitement au stade localisé**

##### **- Chirurgie**

Le traitement des TMGN doit être systématiquement validé, avant tout geste, en RCP dans un centre spécialisé. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale monobloc avec des marges d'exérèses larges et à distance de la tumeur histologiquement (R0) (pas de consensus sur la quantité de tissu sain autour de la tumeur, 1 cm habituellement admis) [11]. Les principes chirurgicaux sont ceux de tout STS.

Dans les sarcomes de grade faible et de taille inférieure à 5 cm, la chirurgie seule est en général le traitement proposé en cas d'exérèse complète.

Une chirurgie R1 ou R2 doit conduire à une réévaluation des possibilités de reprise chirurgicale. En cas de R1 non opérable, on proposera systématiquement une radiothérapie complémentaire.

Une amputation se discute en cas de TMGN extensive ou de récurrence locale après une 1<sup>ère</sup> chirurgie satisfaisante [9].

##### **- Radiothérapie [14]**

L'association d'une exérèse chirurgicale élargie et d'une radiothérapie complémentaire représente un standard pour le traitement locorégional. Ses indications sont les TMGN de grade intermédiaire ou haut, et de bas grade après résection marginale [9, 15]. En cas d'amputation ou de résection compartimentale avec marges saines, la radiothérapie adjuvante n'est pas requise.

La dose visée après une exérèse R0 est de 50 Gy, avec un complément de dose de 10 à 15 Gy dans un volume réduit en cas de résidu microscopique (exérèse R1 : marges d'exérèse infiltrées par la tumeur après exérèse macroscopiquement complète). L'ensemble du lit opératoire, y compris trajets et orifices de drains, doit être concerné avec une marge de sécurité [11].

##### **- Traitement néo-adjuvant et indications**

En cas de tumeur jugée inopérable de façon carcinologique, aucune recommandation portant spécifiquement sur les TMGN n'existe.

La chimiosensibilité des TMGN est comparable à la moyenne des STS [16]. Une chimiothérapie néoadjuvante peut parfois permettre de rendre opérables certains patients porteurs d'un sarcome considéré comme inopérable. Si l'état général le permet, le protocole habituellement proposé associe de la doxorubicine (à la dose de 50 à 75 mg/m<sup>2</sup>) et de l'ifosfamide (à la dose de 5000 à 9000 mg/m<sup>2</sup>) [16].

La chimiothérapie néo adjuvante n'est en revanche pas recommandée chez des patient jugés opérables, en dehors d'essais thérapeutiques. Essai « *EUROSARC ISG-ST5 10-01* » néo adjuvant (cf référentiel Sarcomes des Tissus Mous)

La radiothérapie ou une chimiothérapie néoadjuvante locorégionale par melphalan associée au TNF par la technique de membre isolé perfusé sont aussi des options pouvant se discuter en cas de tumeur inopérable d'emblée [11].

#### **- Traitement adjuvant et indications**

La place de la chimiothérapie adjuvante est débattue [17].

En cas de bonne réponse à une chimiothérapie néo adjuvante, la poursuite de la chimiothérapie en adjuvant est également discutée.

#### **Traitement au stade localement avancé ou métastatique**

##### **-1ère ligne métastatique**

La doxorubicine (75mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) est utilisée au stade métastatique, en monothérapie [18] ou éventuellement associée à l'ifosfamide [9].

##### **-2<sup>e</sup> ligne et autres**

En cas d'échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne, on discutera une prise en charge palliative exclusive.

En cours : *Essai REGOSARC* (phase II regorafenib vs placebo, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne après anthracyclines, ouvert à Cochin et St Louis)

Les médicaments potentiellement actifs dans les STM sont la trabectedine [19] [20, 21, 22], la dacarbazine (DTIC) [15], le pazopanib [23].

#### **- Essais cliniques en cours**

Pas d'essai clinique ouvert à l'APHP spécifique aux TMGN.

#### **- Existence d'un interlocuteur pour avis au sein de réseau AP-HP**

Contact :

Pr Tournigand, service d'oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil, [christophe.tournigand@hmn.aphp.fr](mailto:christophe.tournigand@hmn.aphp.fr) ; tel 01 49 81 25 67 ; fax 01 49 81 25 79

Pr Wolkenstein, Centre de référence des Neurofibromatoses, service de dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, [pierre.wolkenstein@hmn.aphp.fr](mailto:pierre.wolkenstein@hmn.aphp.fr) ; tel 01 49 81 45 13 ; fax 01 49 81 25 05

Dr Zehou, service de dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, [ouidad.zehou@hmn.aphp.fr](mailto:ouidad.zehou@hmn.aphp.fr) ; tel 01 49 81 45 13 ; fax 01 49 81 25 05

Téléconférence pour RCP de recours auprès de la RCP du Centre Léon Bérard, Pr Blay, [secretariatrcp@lyon.unicancer.fr](mailto:secretariatrcp@lyon.unicancer.fr)

#### **- Spécialistes référents**

Pr Méningaud, Dr Bosc, chirurgiens plasticiens, Hôpital Henri Mondor, Créteil, tel 01 49 81 35 31

Dr Le Guerin, neurochirurgien, Hôpital Henri Mondor, Créteil, tel 01 49 81 22 09

Dr Le Mouel, chirurgien orthopédiste, Hôpital Henri Mondor, Créteil, tel 01 49 81 26 07

Relecture anatomo-pathologique de cas suspect de TMGN pour inclusion dans le réseau RRePS :

Dr Nicolas ORTONNE, département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil,  
[nicolas.ortonne@hmn.aphp.fr](mailto:nicolas.ortonne@hmn.aphp.fr); tel 01 49 81 27 38 ; fax 01 49 81 27 33

## Références

- 1 Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer* 2012;**118**:5339-48.
- 2 Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;**57**:2006-21.
- 3 Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. *Sarcoma* 2009;**2009**:756395.
- 4 Kolberg M, Holand M, Agesen TH, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol* 2012.
- 5 Zehou O, Bularca S, Bastuji-Garin S, et al. Neurofibromatosis 1 phenotype associated to malignant peripheral nerve sheath tumours: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012.
- 6 De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, et al. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:1288-92.
- 7 Valeyrie-Allanore L, Ismaili N, Bastuji-Garin S, et al. Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. *Br J Dermatol* 2005;**153**:79-82.
- 8 Ferner RE, Golding JF, Smith M, et al. [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol* 2008;**19**:390-4.
- 9 Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res* 2002;**62**:1573-7.
- 10 Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;**45**:575-8.
- 11 Bui BN, Blay JY, Bonichon F, et al. Standards, Options et Recommandations 2006. Prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous, de sarcome utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale. *Oncologie* 2006;**9**:173-7.
- 12 Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005;**353**:701-11.
- 13 Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;**15**:350-62.
- 14 Le Pechoux C, Pautier P, Delannes M, et al. [Clinical practice guidelines: 2006 update of recommendations for the radiotherapeutic management of patients with soft tissue sarcoma (sarcoma of the extremity, uterine sarcoma and retroperitoneal sarcoma)]. *Cancer Radiother* 2006;**10**:185-207.
- 15 Grimer R, Judson I, Peake D, et al. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2010;**2010**:506182.
- 16 Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol* 2011;**22**:207-14.
- 17 Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001419.
- 18 Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;**23 Suppl 7**:vii92-9.

- 19 Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;**27**:4188-96.
- 20 Blay JY, Italiano A, Ray-Coquard I, et al. Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *BMC Cancer* 2013;**13**:64.
- 21 Ploner F, Lamm W, Schur S, et al. The Austrian experience with trabectedin in non-selected patients with metastatic soft tissue sarcoma (STS). *J Cancer Res Clin Oncol* 2013.
- 22 Samuels BL, Chawla S, Patel S, et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013;**24**:1703-9.
- 23 van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;**379**:1879-86.